

文部科学省 科学研究費補助金 学術変革領域研究 (B) 2020年度~2022年度
シナジー創薬学: 情報・物質・生命の協奏による化合物相乗効果の統合理解と設計

シナジー創薬学 Newsletter

01

Synergy pharmaceutical science: understanding and design of compound combination effects
by integrating information, material, and life sciences

シナジー創薬学

情報・物質・生命の協奏による
化合物相乗効果の統合理解と設計

Contents

03 領域代表挨拶

04 概要・組織図

計画研究

A01: AI班

06 バイオインフォマティクスやケモインフォマティクスを駆使して、
薬剤の組み合わせやシナジー効果を予測する機械学習手法を開発する。

山西 芳裕 (九州工業大学)

07 組合せ最適化などの数理科学を活用し、薬剤や生体分子の組合せ問題の
数理モデル化とその理論的解法を開発を行う。

竹下 潤一 (産業技術総合研究所)

08 有機合成化学により、シナジー効果を持つ化合物の化学構造を予測・設計する。

天池 一真 (名古屋大学)

A02: 医療データ班

09 医療ビッグデータを解析して、治療効果を増強する薬剤の
組み合わせを予測するデータマイニング技術を開発する。

座間味 義人 (徳島大学)

A03: 薬理班

10 薬剤群によるシナジー効果を検証する病態モデルを構築し、
予測した薬理作用を実験検証する。

合田 光寛 (徳島大学)

11 研究成果

代表挨拶

複数の薬剤の組み合わせによる相乗効果（薬剤シナジー）を活用した化学療法が、がんや神経変性疾患など多因子疾患に対する有効な治療法として注目されています。治療効果の増強だけでなく、個々の薬剤の使用量を減らし、重篤な副作用の発現頻度を低下させるなどの利点があり、これまでの治療法を一新させる可能性があります。しかしながら、やみくもな薬剤の組み合わせは有害な副作用に繋がるため、最適な薬剤の組み合わせを同定する必要がありますが、極めて困難です。これまでに報告されてきた薬剤シナジーは、臨床研究で偶発的に発見されたものが多く、疾患特異的な薬剤シナジーの発現メカニズムはよく分かっていません。薬剤シナジーは、薬剤群と生体分子群の相互作用によって生み出されると考えられますが、どの生体分子（治療標的分子）への作用の組み合わせが薬物シナジーに繋がるかは不明です。

近年、物質科学と生命科学の分野では、薬剤や化合物に関する様々なビッグデータ（ゲノム、オミックス、コンビナトリアルケミストリーなど）が創出され、蓄積されてきました。一方で、情報科学の分野では、人工知能（AI・機械学習）の技術が著しく発展しています。そこで、物質・生命関連ビッグデータを有効利用し、AI で膨大な組み合わせを探索できれば、薬剤シナジーの研究において突破口となる可能性があります。本研究では、薬剤シナジーを体系的に研究する新しい学問領域「シナジー創薬学」を提唱し、情報科学・物質科学・生命科学の協奏によって、薬剤相乗効果の統合理解とその設計手法の構築を目指します。

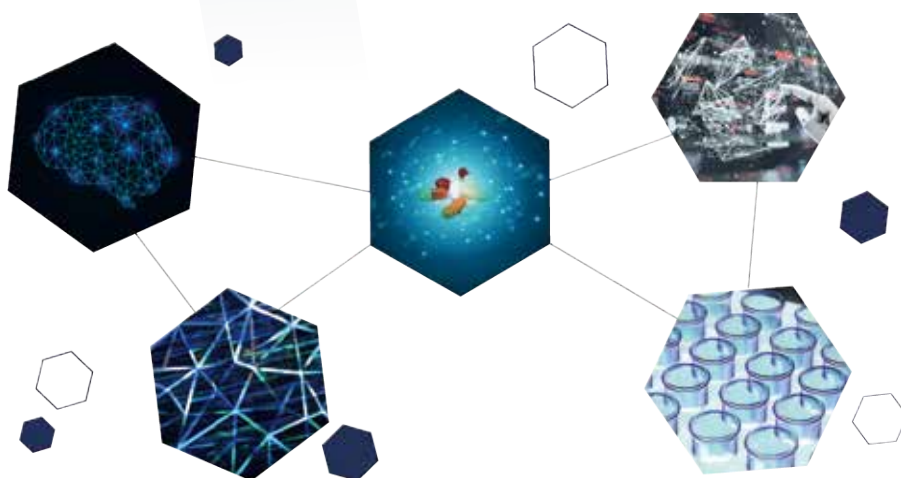
領域代表 山西 芳裕（九州工業大学）



Outline 概要

本領域は、複数の薬剤の組み合わせによる相乗効果（薬剤シナジー）を体系的に研究する新しい学問領域「シナジー創薬学」を提唱し、情報科学・物質科学・生命科学の協奏によって、薬剤相乗効果の統合理解とその設計手法の構築を目指します。

本領域が提唱する「シナジー創薬学」は、情報科学で発展著しいAIによるビッグデータ解析を介した、生命科学分野と物質科学分野の連結によって生み出される新しい学問領域となります。生体分子データをAI解析するバイオインフォマティクス、薬剤・化合物データをAI解析するケモインフォマティクス、医療データ解析、予測・設計した化合物の構造を実際に合成できる有機化学合成、予測した薬理作用を細胞レベル・動物レベルで検証できる薬理学を融合させ、本領域の研究項目を実現する。研究体制は、AI班、医療データ班、薬理班から構成されます。



Organization 組織図

A01
AI班

バイオインフォマティクスやケモインフォマティクスを駆使して、薬剤の組み合わせやシナジー効果を予測する機械学習手法を開発する。
研究代表者 山西 芳裕 (九州工業大学)

組合せ最適化などの数理学を活用し、薬剤や生体分子の組合せ問題の数理モデル化とその理論的解法を開発を行う。
研究分担者 竹下 潤一 (産業技術総合研究所)

有機合成化学により、シナジー効果を持つ化合物の化学構造を予測・設計する。
研究分担者 天池 一真 (名古屋大学)

A02
医療データ班

医療ビッグデータを解析して、治療効果を増強する薬剤の組み合わせを予測するデータマイニング技術を開発する。
研究代表者 座間味 義人 (徳島大学)

計画班A01 (AI 班)

代表者の山西はバイオインフォマティクスやケモインフォマティクスの専門家です。薬剤の標的分子や新規効能の予測を行う機械学習手法の技術を薬剤の組み合わせに拡張し、本研究で提案する薬剤の組み合わせやシナジー効果を予測する機械学習手法を開発します。分担者の竹下は数理科学の専門家であり、薬剤や生体分子の組合せ問題の数理モデル化とその理論的解法を開発します。分担者の天池は有機合成化学の専門家であり、シナジー効果を持つ化合物の化学構造を予測・設計します。

計画班A02 (医療データ班)

代表者の座間味は医療ビッグデータ解析の専門家です。本研究では、診療報酬情報データベースや副作用データベースなどの医療ビッグデータを解析して、治療効果を増強する薬剤の組み合わせを予測するデータマイニング技術を開発します。

計画班A03 (薬理班)

代表者の合田は薬理学の専門家です。薬剤群によるシナジー効果を検証する病態モデルを構築し、予測した薬理作用を実験検証します。

A03
薬理班

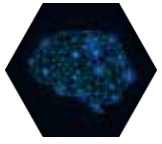
外部アドバイザー

薬剤群によるシナジー効果を検証する病態モデルを構築し、予測した薬理作用を実験検証する。
研究代表者 合田 光寛 (徳島大学)

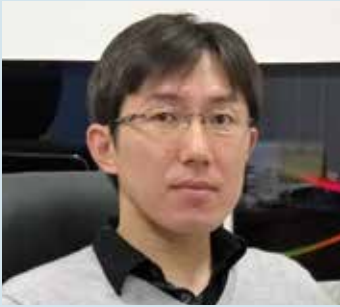
船津 公人先生
(東京大学大学院工学系研究科・教授、
奈良先端大データ駆動型サイエンス創造センター・教授)

水口 賢司先生
(医薬基盤・健康・栄養研究所・AI健康・
医薬研究センター・センター長)

浜本隆二先生
(国立がん研究センター研究所・
がん分子修飾制御学分野・分野長、
日本メディカルAI学会・代表理事)



バイオインフォマティクスやケモインフォマティクスを駆使して、 薬剤の組み合わせやシナジー効果を予測する機械学習手法を開発する。



研究代表者
山西 芳裕

九州工業大学大学院情報工学研究院
生命情報工学研究系 教授

http://labo.bio.kyutech.ac.jp/~yamani/yamanishi/index_J.html

Publications

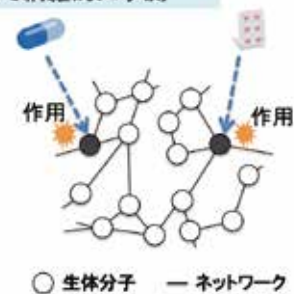
- Iida, M., Iwata, M., and Yamanishi, Y., "Network-based characterization of disease-disease relationships in terms of drugs and therapeutic targets", *Bioinformatics*, 36, i516-i524, 2020.
- Iwata, M., Yuan, L., Zhao, Q., Tabei, Y., Berenger, F., Sawada, R., Akiyoshi, S., Hamano, M., and Yamanishi, Y., "Predicting drug-induced transcriptome responses of a wide range of human cell lines by a novel tensor-train decomposition algorithm", *Bioinformatics*, 35 i1191-i1199, 2019.
- Iwata, M., Hirose, L., Kohara, H., Liao, J., Sawada, R., Akiyoshi, S., Tani, K., and Yamanishi, Y., "Pathway-based drug repositioning for cancers: computational prediction and experimental validation", *Journal of Medicinal Chemistry*, 61(21), 9583-9595, 2018.
- Sawada, R., Iwata, M., Umezaki, M., Usui, Y., Kobayashi, T., Kubono, T., Hayashi, S., Kadowaki, M., and Yamanishi, Y., "KampoDB, database of predicted targets and functional annotations of natural medicines", *Scientific Reports*, 8:11216, 2018.
- Yamanishi, Y., Kotera, M., Moriya, Y., Sawada, R., Kanehisa, M., and Goto, S., "DINIES: drug-target interaction network inference engine based on supervised analysis", *Nucleic Acids Research*, 42, W39-W45, 2014.

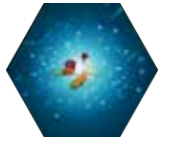
本計画研究班は、シナジー効果を有する薬剤群を予測する統計手法、またより強い効果を持つ新しい化合物群の構造を出力する機械学習手法を開発します。具体的には、以下の3段階で研究を進めます。1) 疾患特異的オミックスデータ、薬剤応答オミックスデータ、分子間相互作用ネットワークを融合解析し、シナジー効果を有する薬剤群を予測する手法を開発。2) 予測された薬剤が作用する生体分子のネットワーク解析を行い、薬剤シナジーの作用機序を考察。3) 深層学習モデルの一つである変分オートエンコーダなどを拡張し、より高いシナジー効果を有する新しい化合物の化学構造を発生・設計する手法を開発。

これまでの薬剤の組み合わせに関するインシリコ手法の先行研究では、複数の薬剤の組み合わせを予測するニューラルネットワークやカーネル法などの教師付き学習に基づく機械学習手法が提案されてきました。しかしながら、対象疾患は限定的であり、予測過程はブラックボックスです。また教師付き学習アルゴリズムの場合、既知の薬剤組み合わせの情報が学習に必要であるが、学習に利用できる既知の薬剤組み合わせデータは多くなく、ほとんどの疾患で、信頼できる学習データはありません。また、学習データの薬剤ペアに化学構造的に似たものしか予測されず、当たり前結果しか得られないという限界があります。それゆえ、創薬現場では既知の薬剤組み合わせ情報に依存しない手法(教師無し学習の枠組み)が望まれます。

本計画研究班では、上記の問題点を解決できる新しい情報技術を開発します。本研究の特色は、生体分子ネットワークのトポロジー情報を考慮し、疾患患者特異的遺伝子発現データと薬剤に応答する遺伝子発現データを融合解析して、薬剤シナジーを予測する点にあります。生命は多数の生体分子が協調してシステムとして機能しており、疾患は生体分子システムの破綻状態とみなせます。薬剤シナジーは、生体分子ネットワークの動的反応の結果であるため、遺伝子発現などオミックスデータの有効活用によって従来研究の枠組みを根底から変革する独創的な研究成果が得られることが期待できます。

医薬ビッグデータや生体分子ネットワークを基に、 薬剤シナジーを機械学習で網羅的に予測





組合せ最適化などの数理科学を活用し、薬剤や生体分子の組合せ問題の数理モデル化とその理論的解法の開発を行う。

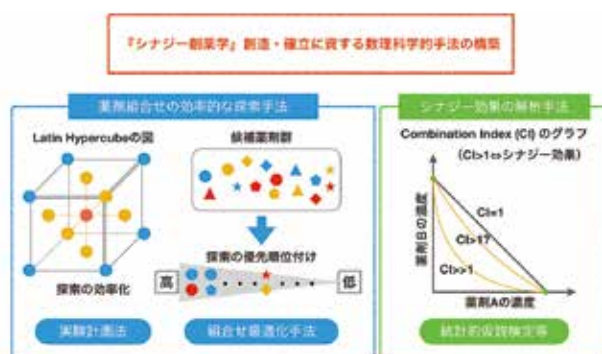
数理科学の立場から『シナジー創薬学』の提唱と発展に資する研究を行います。具体的には次の2つの課題に取り組む予定です。

(1) 効率的な『シナジー効果』探索手法の研究

本学術変革領域研究では膨大な候補薬剤の組合せを扱います。仮に候補薬剤が3種類であれば、4通り扱えば2種類以上のすべての組合せの可能性を考えられます。4通りであれば実験的手法により検証することも可能でしょう。しかし、候補薬剤が10種類であれば約1000通り、20種類であれば約3万通り、30種類あれば約10億通りと考え得る組合せが爆発的に増大します。そのため最適な薬剤の組合せは、「網羅的に」探索したい一方で「効率的に」探索する必要があります。薬剤組合せの効果を表す適当な評価値が設定できるケースでは、最適な薬剤組合せの探索問題を「組合せ最適化問題」として定式化し、最適な組合せ候補を提案していきます。一方で『シナジー創薬学』は新しい学問領域であるため、適切な評価値を設定すること自体が研究課題となり得ます。そこで、効率的な実験組合せの設計とその結果の適切な解析を行える「実験計画法」の手法も取り入れることで、『シナジー創薬学』に適した薬剤組合せ候補の探索手法を研究していきます。

(2) 『シナジー効果』の統計解析手法の研究

複数薬剤の組合せによる実験を行った場合、その実験結果が『シナジー効果』のエビデンスになるかを確認する必要があります。すなわち、仮に個々の薬剤の効果を1とした場合に、 n 薬剤の組合せで得られる効果が n より大きいかを確認する必要があります。しかし、実験的検証は必ず誤差を含んでいるため、その偶然誤差を超えて大きい効果が得られてはじめて『シナジー効果』があると判断できます。ここには統計的検定の考え方が必要となります。『シナジー効果』を扱う統計的検定理論はいくつか先行研究はあるものの、薬剤の用量反応関係を扱うがゆえの困難さが多くはありませぬ。先行研究の良い点を踏襲しつつ『シナジー創薬学』に適した統計的検定理論を研究していきます。



研究分担者
竹下 潤一

国立研究開発法人産業技術総合研究所
安全科学研究部門 主任研究員

<https://researchmap.jp/junbow52>

Publications

1. Takeshita, J., Toyoda, A., Tani, H., Endo, Y., and Miyamoto, S., "Classification of chemical compounds based on the correlation between in vitro gene expression profiles", *Bulletin of Informatics and Cybernetics*, 2021. (To appear)
2. Suzuki, T., Takeshita, J., Ogawa, M., Xiao-Nan Lu, and Ojima, Y., "Analysis of measurement precision experiment with categorical variables", *Frontiers in Statistical Quality Control 13*, Svem Knoth and Wolfgang Schmid, eds., Springer International Publishing AG, Cham, Switzerland, 2021. (To appear)
3. Nishida, C., Izumi, H., Tomonaga, T., Takeshita, J., Ke-Yong Wang, Yamasaki, K., Yatera, K., and Morimoto, Y., "Predictive biomarkers for the ranking of pulmonary toxicity of nanomaterials", *Nanomaterials*, 10(10), 2032, 2020.
4. Takeshita, J., Nakayama, H., Kitsunai, Y., Oki, H., Sasaki, T., and Yoshinari, K., "Discriminative models using molecular descriptors for predicting increased serum ALT levels in repeated-dose toxicity studies of rats", *Computational Toxicology*, 6, 64-70, 2018.
5. Takeshita, J., Seki, T., and Kamo, M., "Criteria for deviation from predictions by the concentration addition model", *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35, 1806-1814, 2016.



有機合成化学により、シナジー効果を持つ化合物の化学構造を予測・設計する。



研究分担者
天池 一真

名古屋大学

物質科学国際研究センター 助教

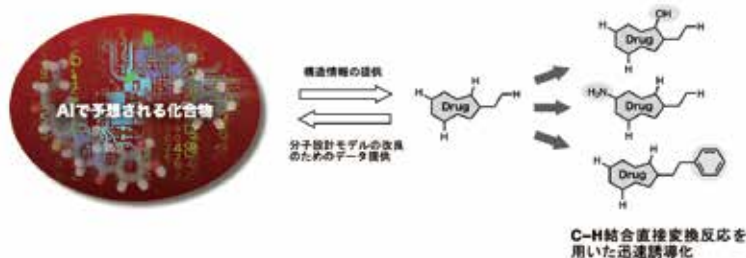
<http://synth.chem.nagoya-u.ac.jp/wordpress/staff/天池一真>

Publications

1. Kolarski, D., Miller, S., Oshima, T., Nagai, Y., Aoki, Y., Kobauri, P., Srivastava, A., Sugiyama, A., Amaike, K., Sato, A., Tama, F., Szymanski, W., Feringa, B., Itami, K., Hirota, T., "Photopharmacological Manipulation of Mammalian CRY1 for Regulation of the Circadian Clock", **J. Am. Chem. Soc.**, 143, 4, 2078–2087, 2021.
2. Miller, S., Aikawa, Y., Sugiyama, A., Nagai, Y., Hara, A., Oshima, T., Amaike, K., A. Kay, S., Itami, K., Hirota, T., "An Isoform-Selective Modulator of Cryptochrome 1 Regulates Circadian Rhythms in Mammals", **Cell Chem. Biol.**, 27, 1192–1198, 2020.
3. Tamura, T., Song, Z., Amaike, K., Lee, S., Yin, S., Kiyonaka, S., and Hamachi, I., "Affinity-guided oxime chemistry for selective protein acylation in live tissue systems", **J. Am. Chem. Soc.**, 139, 14181–14191, 2017.
4. Amaike, K., Itami, K., and Yamaguchi, J., "Synthesis of Triarylpyridines in Thiopeptide Antibiotics by Using a C–H Arylation/Ring-Transformation Strategy", **Chem. Eur. J.**, 22, 4384–4388, 2016.
5. Sekizawa, H., Amaike, K., Itoh, Y., Suzuki, T., Itami, K., and Yamaguchi, J., "Late-Stage C–H Coupling Enables Rapid Identification of HDAC Inhibitors: Synthesis and Evaluation of NCH-31 Analogues", **ACS Med. Chem. Lett.**, 5, 582–586, 2014.

有機合成化学を用いて仮想世界 (AI) と実世界 (生物活性評価) との架け橋となる研究をおこないます。大きく分けて次のような二つの役割を果たします。すなわち (1) 有機合成化学の視点から、AIで予測される分子設計モデルの改良のためのデータ提供 (2) AIで予測された化合物とその周辺化合物を合成し提供、および新たな分子設計の指針提供です。

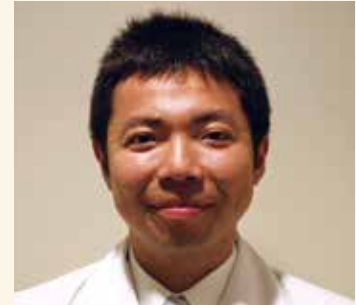
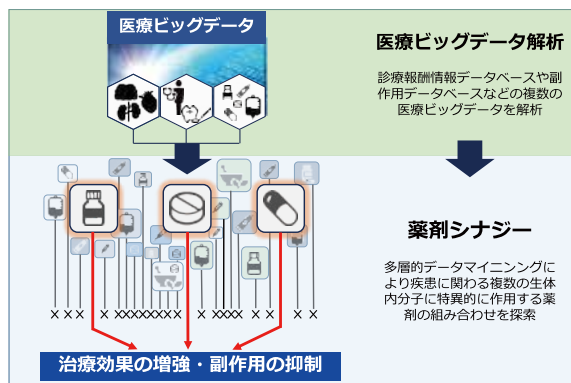
AIで予測される分子設計は多くの場合、設計された分子構造が自然界に存在する分子や過去に合成された分子とは大きく乖離する場合があります。分子の生体内における安定性・物性・合成可能性 (合成コスト、合成効率、逆合成解析など) まで考慮した設計は困難でした。そこで有機化学合成の視点から、化合物の物性・反応性・合成に関する知見やデータをAI班に提供し、合成可能性も考慮したモデルへの改良に尽力します。加えてAIにおいて予想される構造を迅速に合成し、薬理班に提供します。また分子にユビキタスなC–H結合を直接変換する反応を用いてAIで予想される構造の周辺化合物を網羅的に合成することで、深層学習モデルでは生成しきれない細かい化学構造を補完します。これらの化合物の活性評価から構造活性相関を見出し、新たな分子設計の指針を見出し、AI班にデータを提供します。さらには創薬分野における経験的予測に基づく分子設計を組み込んだ化合物に関しても合成をおこないます。すなわち、血中安定性、膜透過性、代謝安定性などデリバリー能の向上を指向した化合物の合成です。またAIによる予測化合物の生物学的等価体 (バイオイソスター)、を導入した化合物の合成もおこない、効率的に相乗効果を示す薬剤創製を目指します。





医療ビッグデータを解析して、治療効果を増強する薬剤の組み合わせを予測するデータマイニング技術を開発する。

本領域の「シナジー創薬学」を確立するという挑戦的目標に対し、本計画研究班は、医療ビッグデータからシナジー効果を有する薬剤群を探索するデータマイニング技術を開発いたします。シナジー効果を得るためには、治療効果を有する複数の薬剤を組み合わせる必要があります。疾患に関わる複数の生体内分子を複数の薬剤によって作用させることにより、薬物治療の有効性向上と耐性化の抑制が期待されます。しかし、これまで薬剤を組み合わせた場合の有効性評価は、細胞や動物を用いて実施されているのみであり、ヒトを対象とした有効性や安全性に関する検討は進んでいないのが現状でした。医療ビッグデータは疾患を伴ったヒトにおける遺伝子発現変動にくわえて、薬剤の投与によって生じる安全性・有効性といった、複雑かつ膨大な診療情報を内包しております。このことから、医療ビッグデータを活用することにより、これまで細胞や動物でしか検討されていなかったような研究においても、ヒトを対象とした生体内の遺伝子変動や薬剤投与による有効性、安全性を予測することが可能になります。具体的には、医療ビッグデータから得られる薬剤使用による疾患に対する治療効果、検査値データ、遺伝子変異情報、有害事象の発現状況を含めた各種因子の影響を多層的データマイニングにより解析することで、薬剤シナジーを生み出す既存薬の組み合わせを探索します。見出された組み合わせは、計画班A03(薬理班)と共同して、ヒトの病態時に起こる遺伝子・タンパク質発現変化プロファイルを網羅的に解析できる病態モデルによって実験的検証を行うことで有用性を確認します。くわえて、新たに見出した薬剤シナジーに関して、計画班A01(AI 班)と連携し、薬剤ごとの標的分子をAIで予測することにより作用機序を解明します。上記の工程を得て、治療効果を増強する薬剤の組み合わせを予測いたします。本研究は、複数の薬剤を複数の治療標的分子のみに選択的に作用させることで、従来、有効な治療法が確立されていなかった様々な疾患に対して、副作用を抑え治療効果を増強した新規的な薬物治療の開発が見込まれます。



研究代表者
座間味 義人

徳島大学大学院医歯薬学研究部
(医学域) 臨床薬理学分野 准教授

<http://pub2.db.tokushima-u.ac.jp/ERD/person/307098/profile-ja.html>

Publications

- Hamano, H., Ikeda, Y., Goda, M., Fukushima, K., Kishi, S., Chuma, M., Yamashita, M., Niimura, T., Takechi, K., Imanishi, M., Zamami, Y., Horinouchi, Y., Izawa-Ishizawa, Y., Miyamoto, L., Ishizawa, K., Fujino, H., Tamaki, T., Aihara, K., and Tsuchiya, K., "Diphenhydramine may be a preventive medicine against cisplatin-induced kidney toxicity.", *Kidney international*, 99, 885-899, 2020.
- Zamami, Y., Niimura, T., Okada, N., Koyama, T., Fukushima, K., Izawa-Ishizawa, Y., and Ishizawa, K., "Factors Associated With Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis.", *JAMA Oncology*, 5, 1635-1637, 2019.
- Zamami, Y., Niimura, T., Koyama, T., Shigemitsu, Y., Izawa-Ishizawa, Y., Ohshima, A., Harada, K., Imai, T., Hagiwara, H., Okada, N., Goda, M., Takechi, K., Chuma, M., Tsuchiya, K., Kondo, Y., Hinotsu, S., Kano, M.R., and Ishizawa, K., "Search for therapeutic agents for cardiac arrest using a drug discovery tool and large-scale medical information database.", *Frontiers in Pharmacology*, 10, 1257, 2019.
- Hashikawa, N., Utaka, Y., Ogawa, T., Tanoue, R., Morita, Y., Yamamoto, S., Yamaguchi, S., Kayano, M., Zamami, Y., and Hashikawa-Hobara, N., "HSP105 prevents depression-like behavior by increasing hippocampal brain-derived neurotrophic factor levels in mice.", *Science Advances*, 3, e1603014, 2017.
- Zamami, Y., Imanishi, M., Takechi, K., and Ishizawa, K., "Pharmacological approach for drug repositioning against cardiorenal diseases.", *Journal of Medical Investigation*, Review, 64, 197-201, 2017.



薬剤群によるシナジー効果を検証する病態モデルを構築し、予測した薬理作用を実験検証する。



研究代表者
合田 光寛

徳島大学病院 薬剤部 特任助教

<https://researchmap.jp/40585965/>

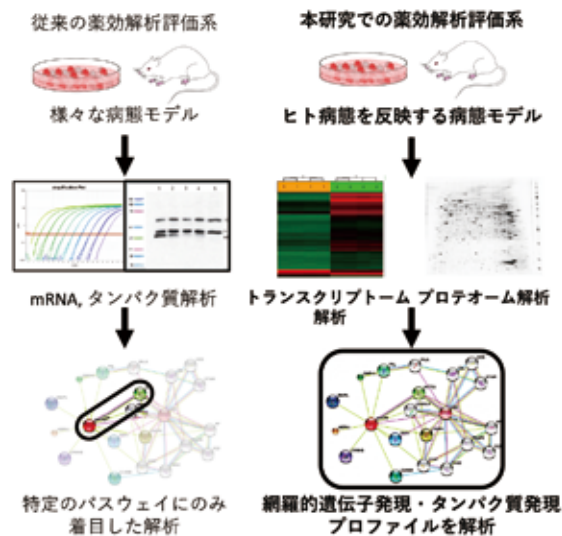
Publications

- Goda, M., Kanda, M., Yoshioka, T., Yoshida, A., Murai, Y., Aizawa, F., Niimura, T., Zamami, Y., Hamano, H., Okada, N., Yagi, K., Chuma, M., Izawa-Ishizawa, Y., Ishizawa, K., "Effects of 5-HT₃ receptor antagonists on cisplatin-induced kidney injury.", *Clin. Transl. Sci.*, In press
- Goda, M., Ikehara, M., Sakitani, M., Oda, K., Ishizawa, K., Ostuka, M., "Involvement of human multidrug and toxic compound extrusion (MATE) transporters in testosterone transport." *Biol. Pharma. Bull.*, 44(4): 501-506, 2021.
- Hamano, H., Ikeda, Y., Goda, M., Fukushima, K., Kishi, S., Chuma, M., Yamashita, M., Niimura, T., Takechi, K., Imanishi, M., Zamami, Y., Horinouchi, Y., Izawa-Ishizawa, Y., Miyamoto, L., Ishizawa, K., Fujino, H., Tamaki, T., Aihara, K., Tsuchiya, K., "Efficacy of diphenhydramine as a preventive medicine against cisplatin induced nephrotoxicity.", *Kidney International*, S0085-2538(20); 31411-31413, 2020.
- Kondo, M., Izawa-Ishizawa, Y., Goda, M., Hosooka, M., Kagimoto, Y., Saito, N., Matsuoka, R., Zamami, Y., Chuma, M., Yagi, K., Takechi, K., Tsuneyama, K., Ishizawa, K., "Preventive Effects of Quercetin against the Onset of the Atherosclerosis-Related Acute Aortic Syndromes in Mice.", *Int. J. Mol. Sci.* 21, 7226, 2020
- Tsuda, T., Imanishi, M., Oogoshi, M., Goda, M., Kihira, Y., Horinouchi, Y., Zamami, Y., Ishizawa, K., Ikeda, Y., Hashimoto, I., Tamaki, T., Izawa-Ishizawa, Y., "Rho-associated protein kinase and cyclophilin A are involved in inorganic phosphate-induced calcification signaling in vascular smooth muscle cells.", *J Pharmacol Sci.* 142(3):109-115, 2020

本領域の「シナジー創薬学」を確立するという挑戦的目標に対して、本計画研究班は、シナジー効果を有すると予測された薬剤群の効果を検証する評価系の構築を行います。多剤併用による薬剤シナジー効果を適切に解析できる薬効評価系の構築には、病態の一部の遺伝子やタンパク質発現変化を模倣しただけでは不十分であり、病態のメカニズムを網羅的遺伝子・タンパク質発現変化で解析可能な評価系が必要です。

本研究では、ヒトの病態時に起こる遺伝子・タンパク質発現変化プロファイルを網羅的に解析できる病態モデルを確立し、薬剤のシナジー効果とその作用機序を解明する手法を構築することを目的としています。まず、ヒトがんゲノム・ビッグデータなどを用いてヒト病態における網羅的な遺伝子発現変化プロファイルの解析を行い、そのデータを基に病態の遺伝子発現変化プロファイルを反映した解析モデルを確立します。そして、各計画班から提供される薬剤および化合物の多剤併用によるシナジー効果を検証し、トランスクリプトーム・プロテオーム解析を行い、シナジー効果を発揮するための分子機構を解析することによって、薬剤のシナジー効果の作用機序を解明します。

薬剤の単剤および多剤併用による遺伝子・タンパク質発現プロファイルの変化が病態に及ぼす影響を解析したデータをAI班、医療データ班にフィードバックし、予測モデルの精度を向上させるための新規ヒトオミックスデータベースを構築します。本研究で構築する新規ヒトオミックスデータベースの活用により、画期的な多剤併用療法が臨床応用へ繋がることが期待され、基礎的側面のみならず、臨床的にも大きなインパクトを持った成果につながると考えられます。



A01: AI班

山西 芳裕

1. Iida, M., Iwata, M., and Yamanishi, Y., "Network-based characterization of disease-disease relationships in terms of drugs and therapeutic targets", *Bioinformatics*, 36, i516–i524, 2020.
2. Iwata, M., Yuan, L., Zhao, Q., Tabei, Y., Berenger, F., Sawada, R., Akiyoshi, S., Hamano, M., and Yamanishi, Y., "Predicting drug-induced transcriptome responses of a wide range of human cell lines by a novel tensor-train decomposition algorithm", *Bioinformatics*, 35 i191–i199, 2019.
3. Iwata, M., Hirose, L., Kohara, H., Liao, J., Sawada, R., Akiyoshi, S., Tani, K., and Yamanishi, Y., "Pathway-based drug repositioning for cancers: computational prediction and experimental validation", *Journal of Medicinal Chemistry*, 61(21), 9583–9595, 2018.
4. Sawada, R., Iwata, M., Umezaki, M., Usui, Y., Kobayashi, T., Kubono, T., Hayashi, S., Kadowaki, M., and Yamanishi, Y., "KampoDB, database of predicted targets and functional annotations of natural medicines", *Scientific Reports*, 8:11216, 2018.
5. Yamanishi, Y., Kotera, M., Moriya, Y., Sawada, R., Kanehisa, M., and Goto, S., "DINIES: drug-target interaction network inference engine based on supervised analysis", *Nucleic Acids Research*, 42, W39–W45, 2014.

竹下 潤一

1. Takeshita, J., Toyoda, A., Tani, H., Endo, Y., and Miyamoto, S., "Classification of chemical compounds based on the correlation between in vitro gene expression profiles", *Bulletin of Informatics and Cybernetics*, 2021. (To appear)
2. Suzuki, T., Takeshita, J., Ogawa, M., Xiao-Nan Lu, and Ojima, Y., "Analysis of measurement precision experiment with categorical variables", *Frontiers in Statistical Quality Control* 13, Svem Knoth and Wolfgang Schmid, eds., Springer International Publishing AG, Cham, Switzerland, 2021. (To appear)
3. Nishida, C., Izumi, H., Tomonaga, T., Takeshita, J., Ke-Yong Wang, Yamasaki, K., Yatera, K., and Morimoto, Y., "Predictive biomarkers for the ranking of pulmonary toxicity of nanomaterials", *Nanomaterials*, 10(10), 2032, 2020.
4. Takeshita, J., Nakayama, H., Kitsunai, Y., Oki, H., Sasaki, T., and Yoshinari, K., "Discriminative models using molecular descriptors for predicting increased serum ALT levels in repeated-dose toxicity studies of rats", *Computational Toxicology*, 6, 64–70, 2018.
5. Takeshita, J., Seki, T., and Kamo, M., "Criteria for deviation from predictions by the concentration addition model", *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35, 1806–1814, 2016.

天池 一真

1. Kolarski, D., Miller, S., Oshima, T., Nagai, Y., Aoki, Y., Kobauri, P., Srivastava, A., Sugiyama, A., Amaike, K., Sato, A., Tama, F., Szymanski, W., Feringa, B., Itami, K., Hirota, T., "Photopharmacological Manipulation of Mammalian CRY1 for Regulation of the Circadian Clock", *J. Am. Chem. Soc.*, 143, 4, 2078–2087, 2021.
2. Miller, S., Aikawa, Y., Sugiyama, A., Nagai, Y., Hara, A., Oshima, T., Amaike, K., A. Kay, S., Itami, K., Hirota, T., "An Isoform-Selective Modulator of Cryptochrome 1 Regulates Circadian Rhythms in Mammals", *Cell Chem. Biol.*, 27, 1192–1198, 2020.
3. Tamura, T., Song, Z., Amaike, K., Lee, S., Yin, S., Kiyonaka, S., and Hamachi, I., "Affinity-guided oxime chemistry for selective protein acylation in live tissue systems", *J. Am. Chem. Soc.*, 139, 14181–14191, 2017.
4. Amaike, K., Itami, K., and Yamaguchi, J., "Synthesis of Triarylpyridines in Thiopeptide Antibiotics by Using a C–H Arylation/Ring-Transformation Strategy", *Chem. Eur. J.*, 22, 4384–4388, 2016.

5. Sekizawa, H., Amaike, K., Itoh, Y., Suzuki, T., Itami, K., and Yamaguchi, J., "Late-Stage C–H Coupling Enables Rapid Identification of HDAC Inhibitors: Synthesis and Evaluation of NCH-31 Analogues", *ACS. Med. Chem. Lett.*, 5, 582–586, 2014.

A02: 医療データ班

座間味 義人

1. Hamano, H., Ikeda, Y., Goda, M., Fukushima, K., Kishi, S., Chuma, M., Yamashita, M., Niimura, T., Takechi, K., Imanishi, M., Zamami, Y., Horinouchi, Y., Izawa-Ishizawa, Y., Miyamoto, L., Ishizawa, K., Fujino, H., Tamaki, T., Aihara, K., and Tsuchiya, K., "Diphenhydramine may be a preventive medicine against cisplatin-induced kidney toxicity.", *Kidney international*, 99, 885–899, 2020.
2. Zamami, Y., Niimura, T., Okada, N., Koyama, T., Fukushima, K., Izawa-Ishizawa, Y., and Ishizawa, K., "Factors Associated With Immune Checkpoint Inhibitor–Related Myocarditis.", *JAMA Oncology*, 5, 1635–1637, 2019.
3. Zamami, Y., Niimura, T., Koyama, T., Shigemitsu, Y., Izawa-Ishizawa, Y., Ohshima, A., Harada, K., Imai, T., Hagiwara, H., Okada, N., Goda, M., Takechi, K., Chuma, M., Tsuchiya, K., Kondo, Y., Hinotsu, S., Kano, M.R., and Ishizawa, K., "Search for therapeutic agents for cardiac arrest using a drug discovery tool and large-scale medical information database.", *Frontiers in Pharmacology*, 10, 1257, 2019.
4. Hashikawa, N., Utaka, Y., Ogawa, T., Tanoue, R., Morita, Y., Yamamoto, S., Yamaguchi, S., Kayano, M., Zamami, Y., and Hashikawa-Hobara, N., "HSP105 prevents depression-like behavior by increasing hippocampal brain-derived neurotrophic factor levels in mice.", *Science Advances*, 3, e1603014, 2017.
5. Zamami, Y., Imanishi, M., Takechi, K., and Ishizawa, K., "Pharmacological approach for drug repositioning against cardiorenal diseases.", *Journal of Medical Investigation, Review*, 64, 197–201, 2017.

A03: 薬理班

合田 光寛

1. Goda, M., Kanda, M., Yoshioka, T., Yoshida, A., Murai, Y., Aizawa, F., Niimura, T., Zamami, Y., Hamano, H., Okada, N., Yagi, K., Chuma, M., Izawa-Ishizawa, Y., Ishizawa, K., "Effects of 5-HT₃ receptor antagonists on cisplatin-induced kidney injury.", *Clin. Transl. Sci.*, In press
2. Goda, M., Ikehara, M., Sakitani, M., Oda, K., Ishizawa, K., Ostuka, M., "Involvement of human multidrug and toxic compound extrusion (MATE) transporters in testosterone transport.", *Biol. Pharma. Bull.*, 44(4); 501–506, 2021.
3. Hamano, H., Ikeda, Y., Goda, M., Fukushima, K., Kishi, S., Chuma, M., Yamashita, M., Niimura, T., Takechi, K., Imanishi, M., Zamami, Y., Horinouchi, Y., Izawa-Ishizawa, Y., Miyamoto, L., Ishizawa, K., Fujino, H., Tamaki, T., Aihara, K., Tsuchiya, K., "Efficacy of diphenhydramine as a preventive medicine against cisplatin induced nephrotoxicity.", *Kidney International*, S0085-2538(20);31411-31413, 2020.
4. Kondo, M., Izawa-Ishizawa, Y., Goda, M., Hosooka, M., Kagimoto, Y., Saito, N., Matsuoka, R., Zamami, Y., Chuma, M., Yagi, K., Takechi, K., Tsuneyama, K., Ishizawa, K., "Preventive Effects of Quercetin against the Onset of the Atherosclerosis-Related Acute Aortic Syndromes in Mice.", *Int. J. Mol. Sci.* 21, 7226, 2020
5. Tsuda, T., Imanishi, M., Oogoshi, M., Goda, M., Kihira, Y., Horinouchi, Y., Zamami, Y., Ishizawa, K., Ikeda, Y., Hashimoto, I., Tamaki, T., Izawa-Ishizawa, Y., "Rho-associated protein kinase and cydophilin are involved in inorganic phosphate-induced calcification signaling in vascular smooth muscle cells.", *J Pharmacol Sci.* 142(3):109-115, 2020

文部科学省 科学研究費補助金 学術変革領域研究 (B) 2020年度~2022年度
**シナジー創薬学：情報・物質・生命の協奏による
化合物相乗効果の統合理解と設計**

ニュースレター第1号 2021年6月発行

編集人／発行人 山西 芳裕

発行所 シナジー創薬学班ニュースレター編集室
〒820-8502 福岡県飯塚市川津680-4
九州工業大学 大学院情報工学研究院 生命化学情報工学研究系
E-mail: yamani@bio.kyutech.ac.jp

印刷所 株式会社トライス

領域ホームページ

<http://labo.bio.kyutech.ac.jp/~yamani/synergy/index.html>